

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年7月18日 (18.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/055076 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/41, (74) 代理人: 弁理士 小栗昌平, 外(OGURI, Shohei et al.); 9/08, 47/40, C07D 293/12 千107-6028 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/11048
- (22) 国際出願日: 2001年12月17日 (17.12.2001) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-247 2001年1月4日 (04.01.2001) JP
特願2001-16022 2001年1月24日 (24.01.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 千103-8234 東京都中央区日本橋三丁目14番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木則男 (SUZUKI, Norio) [JP/JP]; 長瀬幸彦 (NAGASE, Yuki-hiko) [JP/JP]; 千134-8630 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京R&Dセンター内 Tokyo (JP). 山内仁史 (YAMAUCHI, Hitoshi) [JP/JP]; 千569-0806 大阪府高槻市明田町4番38号 第一製薬株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



(54) Title: CYCLODEXTRIN-CONTAINING PHARMACEUTICAL PREPARATION

(54) 発明の名称: シクロデキストリン製剤

(57) Abstract: A water-based preparation or aqueous solution which is a transparent aqueous solution containing a cyclodextrin and a sufficient amount of ebselen and usable as an injection; an injection comprising the aqueous solution; a dripping preparation comprising the aqueous solution; a process for producing an aqueous solution of ebselen and a cyclodextrin which comprises dissolving ebselen in a water-miscible organic solvent, separately dissolving a cyclodextrin in an aqueous medium, mixing the two solutions, subsequently drying the mixture, and mixing the resultant dried mixture with an aqueous medium; a dry pharmaceutical preparation which comprises ebselen and a cyclodextrin; and a process for producing a solution of ebselen and a cyclodextrin which comprises dissolving ebselen in a water-miscible organic solvent, separately dissolving a cyclodextrin in an aqueous medium, and then mixing the two solutions.

[続葉有]

WO 02/055076 A1



(57) 要約:

本発明は十分な量のエブセレンの澄明水溶液で注射剤となり得る以下のものを提供することができる。エブセレン及びシクロデキストリンを含有する水性製剤又は水溶液。該水溶液からなる注射剤。該水溶液からなる点滴用剤。エブセレンを水と混和し得る有機溶媒に溶解し、それとは別にシクロデキストリンを水溶媒に溶解後、両溶液を混合し、次いで乾燥して、得られる乾燥物を水溶媒と混合することからなるエブセレン及びシクロデキストリンを含有する水溶液の製造法。エブセレン及びシクロデキストリンを含有する乾燥物製剤。エブセレンを水と混和し得る有機溶媒に溶解し、それとは別にシクロデキストリンを水溶媒に溶解後、両溶液を混合することからなるエブセレン及びシクロデキストリンを含有する溶液の製造法。

明細書

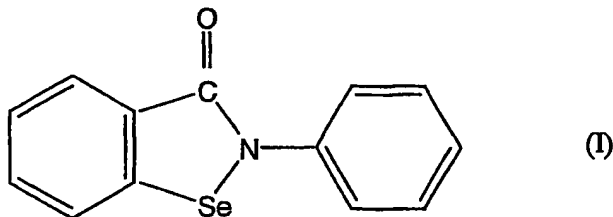
シクロデキストリン製剤

技術分野

本発明は、エブセレン及びシクロデキストリンを含有する水性液剤、水溶液並びにその製造法、更には、エブセレンを有機溶媒に溶解し、それとは別にシクロデキストリンを水溶媒に溶解後、両溶液を混合し、次いで乾燥して得られる乾燥物、乾燥物製剤並びにエブセレン及びシクロデキストリンを含有する注射剤及び点滴用剤に関する。

背景技術

エブセレンは化学名を、2-フェニル-1, 2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オンといい下記化学構造式(I)で示される化合物である。



エブセレンは公知化合物であり、その薬理学的効果としては、脳梗塞等の脳障害の治療効果が知られている(特公平5-88684号)。

一方、シクロデキストリンは水難溶性薬物の溶解剤として広く知られており、シクロデキストリンを使用した水難溶性薬物の溶解方法としては、次のようなものが知られている。

1) 凍結乾燥法

文献：M.Kurozumi, N.Nambu, T.Nagai, Chem.Pharm.Bull., 23, 3062(1975)

2) 溶媒蒸発法

文献：鶴岡道雄ら、薬学雑誌、101, 360 (1981)

3) 共沈法 (1) エタノール使用

文献：鶴岡道雄ら、薬学雑誌、101, 360 (1981)

4) 共沈法 (2) エーテル使用

文献：M.Kurozumi, N.Nambu, T.Nagai, Chem.Pharm.Bull., 23, 3062(1975)

5) エタノール法 (可溶化助剤としてエタノールを用いる方法)

文献：J.Pitha, et.al., Int. J. Pharm, 80, 253(1992)

エブセレンは水に対し極めて難溶性の薬物であり、その溶解性を上げ水溶液を製するため、微粒子化 (特公平7-13016号)、リポソーム化 (特公平8-30064号) 等様々な手段が講じられてきたが、未だ注射剤として使用できるほどの濃度にエブセレンを十分に溶解した水溶液、即ち、注射製剤は得られていない。

発明の開示

本発明者等は、エブセレンを十分に溶解した水溶液を得るべく、本化合物のシクロデキストリン製剤を着想し、同製剤を製するべく上記の如き公知の製造法を用いたが目的のものは得られなかった。そこで、エブセレンを水と混和し得る有機溶媒に溶解し、それとは別にシクロデキストリンを水溶媒に溶解後、両溶液を混合し、次いで乾燥して、得られる乾燥物を水溶媒と混合することにより、初めてエブセレンを十分に溶解した水溶液が得られることを見出し、本発明を完成した。

本発明は以下の構成よりなる。

- (1) エブセレン及びシクロデキストリンを含有する水性液剤。
- (2) エブセレン及びシクロデキストリンを含有する水溶液。
- (3) シクロデキストリンが β -シクロデキストリンスルフォブチルエーテルナトリウム塩又はヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである上記(2)記載の水溶液。
- (4) シクロデキストリンとエブセレンとのモル比率が1:2~1:50である上記(2)または(3)記載の水溶液。
- (5) エブセレン及びシクロデキストリンを含有する水溶液からなる注射剤。
- (6) シクロデキストリンが β -シクロデキストリンスルフォブチルエーテ

ルナトリウム塩又はヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである上記

(5) 記載の注射剤。

(7) エブセレン及びシクロデキストリンを含有する水溶液からなる点滴用剤。

(8) シクロデキストリンが β -シクロデキストリンスルフォブチルエーテルナトリウム塩又はヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである上記

(7) 記載の点滴用剤。

(9) エブセレンを水と混和し得る有機溶媒に溶解し、それとは別にシクロデキストリンを水溶媒に溶解後、得られる両溶液を混合し、次いで乾燥して、得られる乾燥物を水溶媒と混合することからなるエブセレン及びシクロデキストリンを含有する水溶液の製造法。

(10) 水と混和し得る有機溶媒がエタノール、メタノール又はメタノールとクロロホルムとの混合液である上記(9) 記載の製造法。

(11) エブセレン及びシクロデキストリンを含有する乾燥物製剤。

(12) シクロデキストリンが β -シクロデキストリンスルフォブチルエーテルナトリウム塩又はヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである上記

(11) 記載の乾燥物製剤。

(13) エブセレンを水と混和し得る有機溶媒に溶解し、それとは別にシクロデキストリンを水溶媒に溶解後、両溶液を混合することからなるエブセレン及びシクロデキストリンを含有する溶液の製造法。

本発明は、主としてエブセレン及びシクロデキストリンを含有する水性液剤及び水溶液に関する。

本発明において使用可能なシクロデキストリンとしては、 β -シクロデキストリンスルフォブチルエーテル及びその塩、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、 α -シクロデキストリン(以下、 α -CyD)、 β -シクロデキストリン(以下、 β -CyD)、 γ -シクロデキストリン(以下、 γ -CyD)等をあげることができ、中でも β -シクロデキストリンスルフォブチルエーテル及びその塩並びにヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンを好ましいものとしてあげ

ることができる。

β -シクロデキストリンスルフォブチルエーテルとは、 β -シクロデキストリンを構成するグルコピラノースの2、3及び6位の水酸基が適宜スルフォブチルオキシ基によって置換されたものであり、又、本物質の塩は、そのヒドロキシスルフォニル基 (HOSO_2^-) がナトリウム等のアルカリ金属またはカルシウム等のアルカリ土類金属等と塩を形成したものを代表例として例示することができる。 β -シクロデキストリンは前記グルコピラノースが $\alpha-1, 4$ 結合によって7つ環状に結合したものであるので、 β -シクロデキストリン1分子には、同物質を構成するグルコピラノースの2、3及び6位由来の水酸基が合計21個存在するが、その内の7個程度がスルフォブチルオキシ基によって置換され且つそのヒドロキシスルフォニル基 (HOSO_2^-) がナトリウム塩を形成したものが特に好ましく、その具体例としては、カプチゾール (CAPTISOL、商品名) 等をあげることができる。

また、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンとは、上記 β -シクロデキストリンの21個の水酸基が適宜2-ヒドロキシプロピルオキシ基により置換されたものを意味し、通常前記21個の内4個~8個程度の水酸基が2-ヒドロキシプロピルオキシ基により置換されたものが好ましく、特に置換度が4~5程度のものが好ましく、それらの具体例としては置換度が4.6又は7.6程度のセルデックス HP- β -CD (商品名) 等をあげることができる。

次に、本発明の水溶液の製造法について説明する。

エブセレンは水と混和し得る有機溶媒に、またシクロデキストリンは水溶媒に溶けるため、予めエブセレンは低級アルコール (エタノール、メタノール等) やクロロホルム及び低級アルコールの混液等の水と混和し得る有機溶媒に澄明に溶解し、一方、シクロデキストリンは水溶媒に溶解し、次にそれぞれの溶液を混和することにより澄明でかつ均一な溶液を得ることができる。

使用する水溶媒については、水単独或いは塩化ナトリウム、塩化カルシウム、クエン酸等の無機若しくは有機の塩類、マンニトール、グルコース、乳糖等の糖類、ポリソルベート80等の界面活性剤、塩酸プロカイン等の無痛化剤、グリセ

リン等の多価アルコールなどの各種添加剤を溶解させたものがあげられる。それらの添加剤は通常の範囲の量で使用すればよい。得られた混液においてエブセレン及びシクロデキストリンを共により澄明に溶解させるには、有機溶媒：水溶媒の比率が2：1.2～2：1.3 (V/V) が好ましい。得られる混液中におけるエブセレンとシクロデキストリンとの比率（モル比）は、通常 1：2～1：50（モル比）、好ましくは 1：5～1：40（モル比）、特に好ましくは 1：9～1：30（モル比）である。

得られた混液は、必要に応じて上記の如き無機塩類、糖類、界面活性剤、無痛化剤、溶解補助剤等の各種添加剤を等張化、安定化等の目的で添加してもよい。また、それらの添加剤は通常の範囲の量で使用すればよい。

目的の注射剤とするためには、上記のようにして得られた混液を必要に応じて濾過滅菌或いは加熱滅菌すればよい。濾過滅菌及び加熱滅菌は通常の方法に従って行なえばよい。

このようにして調製した混液は、必要に応じて、無菌下、バイアル或いはアンプル等に分注した後、エバポレーターや噴霧乾燥、凍結乾燥などに代表される乾燥手段により、水と混和し得る溶媒及び水を除去し、通常は粉末状の乾燥物又は乾燥物製剤とすることができる。噴霧乾燥や凍結乾燥などの手段については、通常の方法に従えばよい。得られる乾燥物は、場合によって、無菌下で、バイアル或いはアンプル等に充填し乾燥物製剤とすることも可能である。

このようにして得られる乾燥物を水溶媒に混合すると容易に溶解し、水に極めて溶けにくかったエブセレンを十分な濃度で、即ち注射剤としても使用可能なほどに澄明に可溶化することができる。使用する水溶媒については、水単独或いは無機塩類、糖類、界面活性剤、無痛化剤、溶解補助剤等の各種添加剤を等張化、安定化等の目的で溶解させたものがあげられ、これらの水溶媒は、必要に応じて上記の濾過滅菌または加熱滅菌したのもでもよい。それらの添加剤は通常の範囲の量で使用すればよい。最終的に得られる、エブセレン及びシクロデキストリンを含有する水溶液における、エブセレンの濃度は特に限定されず、通常 0.01 mg/mL～100 mg/mL、好ましくは 0.5 mg/mL～50 mg/mL

の範囲で、またシクロデキストリンの濃度も特に限定されず、通常0.7 mg/mL~7 g/mL、好ましくは35 mg/mL~3.5 g/mLの範囲で有り得る。

このようにして得られたエブセレン及びシクロデキストリンを含有する水溶液は、その溶液の製造を無菌下で行なった場合には、そのまま注射剤或いは点滴用剤としても使用可能であり、また、必要に応じて得られた水溶液を上記のごとき濾過滅菌または加熱滅菌等の手段により滅菌し、場合によってシリンジ、バイアル或いはアンプルに充填し目的の注射剤或いは点滴用剤とすることも可能である。

また、上記の乾燥物をバイアルあるいはアンプル内に充填し、無菌の乾燥物製剤としている場合には、その容器内に注射用蒸留水等の無菌水溶媒を注入し、目的の注射剤あるいは点滴用剤とすることも可能である。

発明を実施するための最良の形態

実施例 1

エブセレン10 mgをエタノール2 mLに澄明に溶かした。一方、カプチゾール (CAPTISOL; 商品名、Cydex 社製、以下 SBE7- β -CyD と略す) 700mgを水1.2 mLに澄明に溶かした。それぞれの溶液を20 mLナス型フラスコにとり、澄明で均一な溶液である事を確認した後、70°Cの水浴を用いて約1時間減圧乾燥した。次にデシケーター中で減圧下約12時間乾燥し、白色粉末とした。ここに精製水を加え、全量0.33 mLとする事により、澄明でエブセレンが完全に可溶化したエブセレン水溶液 (エブセレン 30mg/mL) が得られた (エブセレン:SBE7- β -CyD=1:10、モル比)。水溶液を2日間放置して結晶析出の有無を観察したところ、全く認められず、澄明な水溶液であった。

実施例 2

実施例1において、SBE 7- β -CyD700 mgの代わりにセルデックス HP- β -CD [商品名、日本食品加工社製 (置換度: 4.6) 以下、HP- β -CyD と略す] 1543 mg (モル比、1:30) を用いる事により、同様にエブセレン水溶液が得られた。水溶液を2日間放置して結晶析出の有無を観察したところ、

全く認められず、澄明な水溶液であった。

実施例 3

実施例 1 において、エタノールの代わりにメタノール-クロロホルム混液 (2 mL + 1 mL) を、精製水 1.2 mL の代わりに精製水 1 mL を用いる他は、同様に操作する事により、エブセレン水溶液が得られた。水溶液を 2 日間放置して結晶析出の有無を観察したところ、全く認められなかった。

実施例 4

実施例 2 において、エタノールの代わりにメタノール-クロロホルム混液 (2 mL + 1 mL) を、精製水 1.2 mL の代わりに精製水 1 mL を用いる他は、同様に操作する事により、エブセレン水溶液が得られた。水溶液を 2 日間放置して結晶析出の有無を観察したところ、全く認められなかった。

実施例 5

実施例 1 において、エブセレンに対する SBE 7- β -CyD の使用量を 1 : 10 (モル比) から 1 : 7.8 (モル比) に代え、以下実施例 1 と同様に行い、エブセレン水溶液が得られた。水溶液を 2 日間放置して結晶析出の有無を観察したところ、全く認められず、澄明な水溶液であった。

実施例 6

実施例 3 において、エブセレンに対する SBE 7- β -CyD の使用量を 1 : 10 (モル比) から 1 : 7.8 (モル比) に代え、以下実施例 3 と同様に行い、エブセレン水溶液が得られた。水溶液を 2 日間放置して結晶析出の有無を観察したところ、全く認められず、澄明な水溶液であった。

比較例

上述の如く、文献で報告されている方法としては、凍結乾燥法、混練法、溶媒蒸発法、共沈法 1 (エタノール使用)、共沈法 2 (エーテル使用)、エタノール法がある。

いずれの調製方法も製造可能性評価を行ったので、その結果を記す。

比較例 1

凍結乾燥法

文献：M.Kurozumi, N.Nambu, T.Nagai, Chem.Pharm.Bull., 23, 3062(1975)

等モル (3.64mM) のエブセレンと SBE 7 - β - CyD を乳鉢中で混合後、少量の水を加えて 30 分間激しく攪拌し、その後室温でデシケーター中で約 12 時間減圧乾燥した。得られた粉末に精製水を加えたところ、エブセレンが析出し澄明に溶解できなかった。

比較例 2

溶媒蒸発法

文献：鶴岡道雄ら、薬学雑誌、101, 360 (1981)

エブセレンと SBE7- β -CyD を等モル (3.64mM) で混合し、これを 3% アンモニア水中に添加し、攪拌混合した。この時薬物は全く溶解しなかった。次いでロータリーエバポレーターを用いて 35°C の水浴を用い、減圧下でアンモニア水を除去後、室温でデシケーター中で約 12 時間減圧乾燥した。得られた粉末に精製水を加えたところ、エブセレンが析出し澄明に溶解できなかった。

比較例 3

共沈法 (1) エタノール使用

文献：鶴岡道雄ら、薬学雑誌、101, 360 (1981)

エブセレンと SBE7- β -CyD を等モル (3.64mM) で混合し、これを 50% エタノール水中に加えて、80°C で加熱、攪拌を行い、完全に溶解した。この溶液を室温に 24 時間以上放置したが、共沈物である沈殿物は得られなかった。

比較例 4

共沈法 (2) エーテル使用

文献：M.Kurozumi, N.Nambu, T.Nagai, Chem.Pharm.Bull., 23, 3062(1975)

エブセレン (3.64mM、1mg) をジエチルエーテルに溶解した。また別に SBE7- β -CyD を 70 g (32.4mM) を精製水に溶解した。それぞれ 1 mL を混合し、室温で 24 時間攪拌した。次に 2°C で冷却したところ、共沈物である沈殿物は得られなかった。

比較例 5

エタノール法 (可溶化助剤としてエタノールを用いる方法)

文献：J.Pitha, et.al., Int. J. Pharm., 80, 253(1992)

エブセレンと HP- β -CyD を重量比で 1:10 になるように (1 g と 10 g)、95% エタノールに添加した。この液をメンブランフィルター (ミリポア製、GV、0.22 μ m、25mm Φ) を用いて濾過し、更に室温で約 12 時間減圧乾燥を行い、得られた残渣を精製水で溶解後、再度メンブランフィルター (ミロポア製、GV、0.22 μ m、25mm Φ) を用いて濾過を行った。この時経時的に沈殿 (エブセレン) の発生が認められた。この液を凍結乾燥 (共和真空 RL-20MB 型) し、得られた凍結乾燥物に精製水 1 mL を加えたところ、エブセレンが析出し澄明に溶解しなかった。

比較例 6

比較例 5 で使用した 95% エタノールの代わりに 75% エタノールを用いて比較例 5 と同様に試験した。結果は同様にエブセレンが析出し澄明に溶解しなかった。

比較例 7

比較例 5 で使用した HP- β -CyD の代わりに SBE7- β -CyD を用いて、以下比較例 5 と同様に、95% あるいは 75% エタノールに添加したが、最終水溶液は白濁し、CyD の析出が認められた。

実施例及び追加の比較例との対比

実施例 1 及び 2 に述べた方法を ED 法、実施例 3 及び 4 に述べた方法を MDC 法と略記し、比較例 4 又は 5 の調製法に従った結果と対比して以下の表に示した。表 1 [モル比は、エブセレン：シクロデキストリン (以下、CyD) のモル比を意味する]

CyD の種類	ED 法	モル比	MDC 法	モル比	比較例 4 の調製法	比較例 5 の調製法
HP- β -CyD	○	1:30	○	1:30	調製不可	調製不可
SBE7- β -CyD	○	1:7.8	○	1:7.8	調製不可	調製不可

○：エブセレンが完全に可溶化した澄明な水溶液が得られたことを意味する。

産業上の利用可能性

本発明に係る水溶液は、十分な量のエブセレンを溶解した水溶液であり、同化合物の初めての澄明水溶液としての注射剤となり得るものである。

請求の範囲

1. エブセレン及びシクロデキストリンを含有する水性液剤。
2. エブセレン及びシクロデキストリンを含有する水溶液。
3. シクロデキストリンが β -シクロデキストリンスルフォブチルエーテルナトリウム塩又はヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである請求項2記載の水溶液。
4. シクロデキストリンとエブセレンとのモル比率が1:2~1:50である請求項2または3記載の水溶液。
5. エブセレン及びシクロデキストリンを含有する水溶液からなる注射剤。
6. シクロデキストリンが β -シクロデキストリンスルフォブチルエーテルナトリウム塩又はヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである請求項5記載の注射剤。
7. エブセレン及びシクロデキストリンを含有する水溶液からなる点滴用剤。
8. シクロデキストリンが β -シクロデキストリンスルフォブチルエーテルナトリウム塩又はヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである請求項7記載の点滴用剤。
9. エブセレンを水と混和し得る有機溶媒に溶解し、それとは別にシクロデキストリンを水溶媒に溶解後、両溶液を混合し、次いで乾燥して、得られる乾燥物を水溶媒と混合することからなるエブセレン及びシクロデキストリンを含有する水溶液の製造法。
10. 水と混和し得る有機溶媒がエタノール、メタノール又はメタノールとクロホルムとの混合液である請求項9記載の製造法。
11. エブセレン及びシクロデキストリンを含有する乾燥物製剤。
12. シクロデキストリンが β -シクロデキストリンスルフォブチルエーテルナトリウム塩又はヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである請求項11記載の乾燥物製剤。
13. エブセレンを水と混和し得る有機溶媒に溶解し、それとは別にシクロデ

キストリンを水溶媒に溶解後、両溶液を混合することからなるエブセレン及びシクロデキストリンを含有する溶液の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ A61K31/41, A61K9/08, A61K47/40, C07D293/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ A61K31/41, A61K9/08, A61K47/40, C07D293/12		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2001 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2001 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/38175 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 05 December, 1996 (05.12.1996), Full text; especially, page 8, line 3	1, 2, 4, 5, 7, 9-11, 13
Y	& AU 9657806 A & JP 09-048730 A	3, 6, 8, 12
Y	WO 00/32230 A1 (Sankyo Company, Limited), 08 June, 2000 (08.06.2000), Full text; especially, page 7, lines 23 to 24; page 14, lines 3 to 12 & JP 2000-226336 A & AU 200014116 A	3, 6, 8, 12
A	JP 1-131113 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 May, 1989 (24.05.1989) (Family: none)	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 February, 2002 (21.02.02)		Date of mailing of the international search report 05 March, 2002 (05.03.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int Cl. 7 A61K31/41, A61K9/08, A61K47/40, C07D293/12		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int Cl. 7 A61K31/41, A61K9/08, A61K47/40, C07D293/12		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2001年 日本国登録実用新案公報 1994-2001年 日本国実用新案登録公報 1996-2001年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 96/38175 A1 (武田薬品工業株式会社) 1996. 12. 05, 全文、特に第8頁第3行参照	1, 2, 4, 5, 7, 9-11, 13
Y	&AU 9657806 A &JP 09-048730 A	3, 6, 8, 12
Y	WO 00/32230 A1 (三共株式会社) 2000. 06. 08, 全文、特に第7頁第23~24行、第1 4頁第3-12行参照 &JP 2000-226336 A &AU 200014116 A	3, 6, 8, 12
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	21. 02. 02	国際調査報告の発送日
		05.03.02
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4C 9261
日本国特許庁 (ISA/JP)	八原 由美子	
郵便番号100-8915		
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	電話番号 03-3581-1101 内線 3451	

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 1-131113 A (第一製薬株式会社) 1989.05.24 (ファミリーなし)	1-13